

专 利 合 作 条 约

PCT

专利性国际初步报告

(PCT 第II章)

(PCT 36 和细则 70)

REC'D 25 OCT 2005

WIPO


PCT

申请人或代理人的档案号 FPCH04160022	关于后续行为 参见 PCT/IPEA/416 表	
国际申请号 PCT/CN2004/000591	国际申请日(日/月/年) 02.6月2004(02.06.2004)	优先权日(日/月/年) 02.6月2003(02.06.2003)
国际专利分类(IPC)或者国家分类和 IPC 两种分类 IPC7: C07D471/04, A61P35/00		
申请人 新疆华世丹药物研究有限责任公司等		

1. 本报告是国际初步审查单位根据条约 35 做出的国际初步审查报告, 并依照条约 36 将其传送给申请人。
2. 本报告共计 9 页, 包括扉页。
3. ☒ 本报告还有附件,
 - a. ☒ (传送给国际局和申请人)共计 24 页, 包含
☒ 修改后的并且作为本报告基础的说明书修改页、权利要求书修改页和/或附图修改页, 和/或对
 本国际初步审查单位所做出的更正页(见 PCT 细则 70.16 和行政规程 607)。
☒ 国际初步审查单位认为修改超出原始公开范围的取代页, 参见第 I 栏第 4 项和补充栏。
 - b. ☐ (传送给国际局) 共计 (指明电子载体的类型和数量) _____, 包含有在与序列表有关的补充栏中
 指明的电子形式的序列表和/或与其相关的表格。(行政规程 802)

4. 本报告包括关于下列各项的内容:

- I ☒ 报告的基础
- II ☐ 优先权
- III ☐ 不做出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV ☐ 缺乏发明的单一性
- V ☒ 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的理由; 支持这种意见的引证和解释
- VI ☐ 引用的某些文件
- VII ☐ 国际申请中的某些缺陷
- VIII ☒ 对国际申请的某些意见

提交要求书的日期 29.12月 2004 (29.12.2004)	完成本报告的日期 13.9月 2005 (13.09.2005)
中华人民共和国国家知识产权局 IPEA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: (86-10) 62019451	受权官员  电话号码 (86-10): 62085593

I. 报告的基础

1. 关于语言，本报告将基于：

☒ 申请提出时使用的语言。

☐ 该申请的_____语言译文，提供该种语言的译文是

☐ 为了国际检索而提交的译文所使用的语言（细则 12.3 和 23.1 (b)）。

☐ 为了国际申请的公布而提交的译文所使用的语言（细则 12.4）。

☐ 为了国际初步审查而提交的译文所使用的语言（细则55.2和/或55.3）。

2. 关于国际申请中各个部分，本报告基于（申请人为答复受理局根据条约 14 所发通知而提交的替换页，在本报告中视为“原始提交”的文件，不作为本报告的附件）

☐ 原始提交的国际申请。

☒ 说明书， 第 1-19,21-23,27-58,61-63, 页 原始提交的，
66-75,78-96

第 20,24-26,59-60,64-65,76-77 页*， 29.12 月 2004

初审单位收到的，

第 _____ 页*，

初审单位收到的。

☒ 权利要求， 第 _____ 页， 原始提交的，

第 _____ 页*， 按条约 19 条修改的(附有说明)，

第 97-103G 页*， 29.12 月 2004

初审单位收到的，

第 _____ 页*，

初审单位收到的。

☒ 附图， 第 1-15 页，原始提交的。

第 _____ 页*， _____ 初审单位收到的，

第 _____ 页*， _____ 初审单位收到的。

☐ 序列表和/或相关表格——参见与序列表有关的补充栏。.

3. 修改导致以下内容的删除：

☐ 说明书， 第 _____ 页

☐ 权利要求， 第 _____ 项

☐ 附图， 第 _____ 页， 图 _____

☐ 序列表（具体说明） _____

☐ 与序列表相关的表格（具体说明） _____

4. ☒ 由于本报告附件的(某些)修改，如下所列，被认为超出了原始公开的范围，如补充栏所示，因此本报告是按照没有修改的情况做出的(细则 70.2(c))。

☐ 说明书， 第 _____ 页

☒ 权利要求， 第 1-58, 61-68, 70-72, 75-84 项

☐ 附图， 第 _____ 页， 图 _____

☐ 序列表（具体说明） _____

☐ 与序列表相关的表格（具体说明） _____

*如果第 4 项适用，一些或全部的文件页可能做出“被取代”标记。

专利性国际初步报告

国际申请号

PCT/CN2004/000591

V. 按条约 35 (2) 关于新颖性、创造性或工业实用性的意见；支持这种理由的引证和解释

1. 意见

新颖性(N)	权利要求 12-13, 15-24, 27, 31, 34, 59, 60, 69, 73, 74	是
	权利要求 1-11, 14, 33	否
创造性(IS)	权利要求	是
	权利要求 1-24, 27, 31, 33-34, 59-60, 69, 73, 74	否
工业实用性(LA)	权利要求 1-24, 27, 31, 33-34, 59-60, 69, 73, 74	是
	权利要求	否

2. 引证和解释 (细则 70.7)

以下文件 (D) 被认为是相关的。

D1: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 9(23), 3319-3324(1999);

D2: Journal of Natural Products, 64(7), 958-960(2001);

D3: Heterocycles, 29(2), 365-380(1989);

D6: EP-A1-0148660;

D7: CN-A-1358720;

新颖性 (Art. 33 (2) PCT)

D1 公开了化合物 20(第 3320 页), D2 公开了化合物 25(第 959 页表 2), D3 公开了化合物 7-8, 10-13 (第 366 页表 I), 上述化合物落在本申请权利要求 1-3、5-6、8、10 的范围内, D3 公开的化合物 7-8, 10-13 落在本申请权利要求 4、7、9、11、14 的范围内 (应当指出的是, 磺酸是一种含有一个或多个磺酸基的有机酸, CF_3SO_3^- 属于磺酸根的一种), D1 公开了化合物 20 对 KB 和 1A9 细胞具有强细胞毒性 (第 3323 页第 1 段 6-7 行), 因此本申请权利要求 1-11, 14, 33 的方案整体上已经在 D1-D3 中被公开, 因此不具备新颖性, 不符合 PCT 第 33 (2) 条的规定。

权利要求 12-13, 15-24, 27, 31, 34, 59, 60, 69, 73, 74 的方案没有在现有技术中公开, 因此具备新颖性。

创造性 (Art33 (3) PCT)

权利要求 1-11, 14, 33 不具备新颖性, 对于所属技术领域的技术人员来说权利要求 1-11, 14, 33 的技术方案必然是显而易见的, 因此不具备创造性, 不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

D1 中公开了化合物 20 及其对 KB 和 1A9 细胞的强细胞毒性 (第 3320 页, 第 3323 页第 1 段 6-7 行), D7 公开了式 (I) 化合物及其抗癌症的应用 (权利要求 1, 权利要求 19、权利要求 20), 本申请权利要求 1-19、59-60、69 中具有新颖性的化合物与 D1、D7 中化合物的区别仅在于 β -吡啶上的取代基不同, 申请人没有提供

待续...

补充栏

当前面的任何一栏地方不够时使用

续第 V 栏

任何证据证明本申请化合物与 D1 或 D7 中公开的化合物相比具有更强的抗肿瘤效果或更低的毒副作用，因此本申请权利要求 1-19,59-60,69 的化合物被认为仅仅是 D1 或 D7 所公开化合物的显而易见的替代物，不具备创造性，不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

D1 公开了一种制备化合物 12—14 的方法，包括在 1.2 当量 NaH、10 当量 CH_3I 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ 或 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{I}$ 的存在下于 THF-DMF 中室温反应 3 小时，使化合物 3 氮烷基化（第 3319 页最后 3 行,第 3320 页合成路线 1）。在 D1 的基础上，权利要求 20 的制备方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。因此权利要求 20 不具备创造性，不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

同理权利要求 22、23、27、73、74 不具备创造性，不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

D7 公开了制备式 (I) 化合物的方法（权利要求 18），在对比文件 7 的基础上，本申请权利要求 21 和 24 的制备方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。因此权利要求 21、24 不具备创造性，不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

D6 公开了式 (IV) 化合物（第 3 页和实施例 2），本申请权利要求 31 的式 (53a—55a) 化合物与 D6 的式 (IV) 化合物区别在于 β -吡啉 9 位上取代基的不同。对于本领域技术人员来说，权利要求 31 化合物是 D6 中式 (IV) 化合物的显而易见的替代物，因此权利要求 31 不具备创造性。不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

D1 中公开了化合物 20 及其对 KB 和 1A9 细胞的强细胞毒性，D7 公开了式 (I) 化合物及其抗癌症的应用，因此在 D1 或者 D7 的基础上，权利要求 33 具有新颖性的部分方案和权利要求 34 对于本领域技术人员来说是显而易见的，因此权利要求 33—34 不具备创造性。不符合 PCT 第 33 (3) 条的规定。

实用性 (Art. 33 (4) PCT)

权利要求 1—19, 31, 59—60, 69 的化合物、权利要求 20—24, 27, 73, 74 的制备方法、权利要求 33—34 的用途可以用于制药工业 (Art. 33 (4) PCT)。

VIII. 对国际申请的某些评论意见

就权利要求、说明书和附图的清楚性，或者权利要求是否得到说明书的充分支持提出以下意见：

权利要求 1 没有对 X⁻ 进行定义(PCT Art 6, 有关清楚的规定)。本报告按照说明书第 3 页的定义针对 X 为卤素、磺酸基、硫酸基、硝酸基的情况完成。

说明书第 77 页结构式中的 R₇ 和 R₉ 与表格 34 中的 R₄ 和 R₅ 不一致(PCT Art 6, 有关清楚的规定)。

说明书第 77、90、94 页结构式实质上是阳离子，结构式中缺少阴离子(PCT Art 6, 有关清楚的规定)。

权利要求 20 是制备权利要求 1 所述的化合物的方法，但是根据权利要求 20 的反应物仅仅能够制备部分权利要求 1 所述的化合物，因此权利要求 20 的保护范围不清楚。同样权利要求 24、27、73、74 保护范围不清楚。(PCT Art 6, 有关清楚的规定)

权利要求 23 是制备权利要求 1 所述的化合物的方法，但权利要求 23 第 5) 步中制备得到的是 9-取代的 1-甲基-β-咔啉-3-羰基乙酯，也就是说只能制备得到其中 β-咔啉的 1 位为甲基的权利要求 1 的化合物，因此权利要求 23 的保护范围不清楚(PCT Art 6, 有关清楚的规定)。

补充栏

当前面的任何一栏地方不够时使用

原权利要求1中记载的 R_1 是“... (仲或叔) C_{1-6} 直链或仲或叔支链烷基... 或1-5的卤代芳烷基...” 和原说明书相应部分记载的 R_1 “是... C_{1-6} 伯仲叔的直链或仲叔支链烷基... 或1-5的卤代、硝基或胺基芳烷基...”，在新权利要求1中修改为 R_1 是“...直链或支链 C_{1-6} 烷基... 单或多取代 C_{6-10} 芳基烷基...；其中取代基的定义为... C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 直链或支链烷氧基... 羟基、羧基；”；

原权利要求1和原说明书相应部分中记载的 R_2 是“... C_{1-6} 烷氧基羰基、芳香基氧基羰基...” 在新权利要求1中修改为 R_2 是“...直链或支链 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳基烷氧基羰基、单或多取代 C_{6-10} 芳基烷氧基羰基... 其中取代基的定义是如上所述的”；

原权利要求1和原说明书中记载的 R_3 是“... C_{1-6} 烷氧基... 芳烷氧基...” 在新权利要求1中修改为 R_3 是“...直链或支链 C_{1-6} 烷氧基... C_{6-10} 芳基烷氧基...”；

原权利要求1和原说明书相应部分中记载的 R_4 是“... C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{6-10} 芳烷基或1-5的卤代芳烷基...” 在新权利要求1中修改为 R_4 是“...直链或支链 C_{1-6} 烷基、羟基-直链或支链 C_{1-6} 烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基烷基... 其中取代基的定义是如上所述的；”

原权利要求1中记载的 R_5 是“... C_{6-10} 芳烷基及其1-5取代芳烷基...” 和原说明书相应部分中记载的 R_5 是“... C_{6-10} 芳烷基及其1-5取代芳烷基、芳羟基、芳羧基、芳酯基、芳胺基、芳硝基...”，在新权利要求1中修改为 R_5 是“...单或多取代 C_{6-10} 芳基烷基；其中取代基的定义是如上所述的；”

原说明书中记载的X是“卤素、磺酸基、硫酸基、硝酸基”，在新权利要求1中修改为X是“选自药理学上可接受的有机或无机酸根；其中有机酸包括路易斯酸”；

在新权利要求1中增加“或者 R_5 和X同时不存在”；

原权利要求1和原说明书相应部分中记载的“ R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 不同时是氢” 在新权利要求1中改为“ R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 不同时是氢”；

原权利要求1和原说明书相应部分中记载的“当 R_2 和 R_4 为氢时， R_1 不为甲基且 R_3 不为甲氧基” 在新权利要求1中改为“当 R_2 、 R_4 和 R_5 为氢时， R_1 不为甲基且 R_3 不为甲氧基”；

原权利要求1和原说明书相应部分中记载的“当 R_1 为甲基时， R_2 、 R_3 和
待续...

补充栏

当前面的任何一栏地方不够时使用

续补充栏第2页:

R₄不同时都为氢”在新权利要求1中改为“当R₁为甲基时, R₂、R₃、R₄和R₅不同时都为氢”;

原权利要求1和原说明书中记载的“当R₁为甲基, R₂为氢, R₃为甲氧基时, R₄不为甲基、乙基或丁基”在新权利要求1中改为“当R₁为甲基, R₂和R₅为氢, R₃为甲氧基时, R₄不为甲基、乙基或正丁基”;

在新权利要求1中删除“当R₁和R₃为氢时, R₂不为甲氧基羰基且R₄不为甲基”;

上述所有修改均超出了原权利要求书和说明书的记载范围。

引用权利要求1的权利要求2-42同样存在部分上述超范围的内容。

而且, 新权利要求书中的下述基团的定义超出了原权利要求书和说明书的记载范围:

R₁为C₁₋₆直链或支链烷基; C₆₋₁₀芳基-C₀₋₆直链或支链烷基; 单或多取代C₆₋₁₀芳基-C₀₋₆直链或支链烷基; C₁₋₄直链或支链烷基; C₆₋₁₀芳基-C₀₋₄直链或支链烷基; 单或多取代C₆₋₁₀芳基-C₀₋₄直链或支链烷基; 苯基-C₀₋₄直链或支链烷基; 单或多取代苯基-C₀₋₄直链或支链烷基; 苯基; 单或多取代苯基; 苯基-C₀₋₂烷基; 或者单或多取代苯基-C₀₋₂烷基;

R₂为羧酸金属盐; C₁₋₆直链或支链烷氧基羰基; C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆直链或支链烷氧基羰基; 单或多取代C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆直链或支链烷氧基羰基; C₁₋₄直链或支链烷氧基羰基; 苯基-C₁₋₄烷氧基羰基; 单或多取代苯基-C₁₋₄烷氧基羰基; 且当R₂为羧酸金属盐时, R₅和X同时不存在; 羧酸碱金属盐, 其中碱金属是指锂、钠、钾、铷、铯; 羧酸钠或钾; C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄直链或支链烷氧基羰基; 或者单或多取代C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄直链或支链烷氧基羰基; 羧酸碱金属盐; COOM, 其中M为金属、钠、或钾;

R₃为C₁₋₆直链或支链烷氧基; C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆直链或支链烷氧基; C₁₋₄直链或支链烷氧基; 或者C₁₋₂烷氧基;

R₄为C₁₋₆直链或支链烷基; 羟基-C₁₋₆直链或支链烷基; C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆直链或支链烷基; 单或多取代C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆直链或支链烷基; C₁₋₄直链或支链烷基; 羟基-C₁₋₄直链或支链烷基; C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄直链或支链烷基; 单或多取代C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄直链或支链烷基; 苯基-C₁₋₄直链或支链烷基; 单或多取代苯基-(C₁₋₄)直链或支链烷基; 苯基-C₁₋₂烷基; 或者单或多取代苯基-C₁₋₂烷基;

待续...

补充栏

当前面的任何一栏地方不够时使用

续补充栏第3页:

R_5 为 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷基; 单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷基; 直链或支链 C_{1-4} 烷基; C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷基; 单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷基; C_{2-3} 直链或支链烷基; 苯基- C_{1-4} 直链或支链烷基; 单或多取代苯基- C_{1-4} 直链或支链烷基; 苯基- C_{1-2} 烷基; 单或多取代苯基- C_{1-2} 烷基; 单或多卤代苄基; C_{3-4} 直链或支链烷基; 直链或支链丁基; R_5 不存在;

X为磷酸基; 氯; 或X不存在。

上述超范围的定义也导致权利要求2-5, 9-12, 15, 17-19, 21-24, 29-34, 37-40, 43-58不能被接受。

权利要求61中的“药理学上可接受的盐”、权利要求62中“其中药理学上可接受的盐是盐酸盐”、权利要求63中的“其药理学上可接受的羧酸盐”、权利要求64中的“羧酸盐是羧酸金属盐”、权利要求65中的“金属是碱金属”、权利要求66中的“碱金属是钠或钾”、权利要求67中的“碱金属是钠”、权利要求68中的“碱金属是钾”均超出了原权利要求书和说明书的记载范围。

权利要求70引用权利要求1, 因此其 β -吡啶的9位取代基包括了权利要求1超范围的内容, 因此权利要求70超范围。

权利要求71和72引用权利要求1, 因此权利要求71和72中 R 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、X以及权利要求71中M的定义超出了原权利要求书和说明书的记载范围。且权利要求71新概括了步骤2)、步骤5)、步骤6)和步骤7), 而且步骤1)和步骤3)的反应条件也概括出了新的范围。权利要求72新概括了步骤6), 而且步骤5)和6)的反应条件也是新概括出来的。

权利要求75中 R_9 为“单卤代苄基”或“单卤代苯丙基”时超范围。

新概括出的权利要求76的主题内容超出了原权利要求书和说明书的记载范围。

权利要求78中“消化道肿瘤”、“口腔癌”、“食道癌”、“肠癌”、权利要求80中“前列腺癌”、权利要求82中“卵巢癌”超出了原权利要求书和说明书的记载范围。

权利要求76-84直接或间接引用权利要求1~69同样导致权利要求76-84不能被接受。

待续.....

补充栏

当前面的任何一栏地方不够时使用

续补充栏第4页:

因此,新提交的权利要求书中权利要求1~58, 61~68, 70~72, 75~84超出了原权利要求书和说明书的记载范围(Art34(2)(b)PCT),本国际初步审查报告是在视上述修改未提交的情况下作出的。本报告针对的权利要求基础是:原始提交的权利要求1-24、27、31、33-34; 2004年12月29日提交的权利要求59~60、69、73~74。

收率 63 %。

实施例 13 β -咔啉-3-羧酸酯合成的操作步骤

在 100ml 的圆底烧瓶中加入化合物 9b-10b(50mmol), 无水二甲
5 苯 (200ml), 硫 (200mmol), 混合物加热回流 12 h。然后冷却至
室温, 4℃ 冰箱放置过夜, 即析出淡黄色晶体, 过滤, 少量冷二甲苯
洗涤, 石油醚充分洗涤, 将固体溶于 2000ml 相应的醇, 活性炭脱色,
用 200-300 目硅胶过滤, 滤液减压浓缩, 相应的醇重结晶。实施例 14
- 15 按上述操作步骤操作。

10

实施例 14 β -咔啉-3-羧酸甲酯(9): 得白色固体, 收率 66%。m.p.308-
309℃。

15

实施例 15 β -咔啉-3-羧酸乙酯 (10): 得白色固体, 收率 77%。m.p.
230-231℃ (文献: 231-232℃)。

实施例 16 1-甲基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (11a) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (5.10g, 25mmol)、
0.01M H_2SO_4 30ml、40% 乙醛 9ml, 室温搅拌反应 8 h, 过滤, 水洗,
20 干燥, 得白色固体 4.0g, 收率 69%。

实施例 17 1-乙基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (12a) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (5.10g, 25mmol)、
水 300ml, 0.05M H_2SO_4 30ml、丙醛 8ml, 室温搅拌反应 24h, 过滤,
25 水洗, 干燥, 得白色固体 4.5g, 收率 74 %。

实施例 18 1-丙基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸 (13a) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中分别加入 L-色氨酸 (5.10g, 25mmol)、
水 300ml, 0.5M H_2SO_4 50ml、正丁醛 10 ml, 乙醇 100ml, 室温搅拌
30 反应 24h, 过滤, 水洗, 干燥, 得白色固体 3.75g, 收率 58%。

实施例 19 1-烷基-1,2,3,4-四氢- β -咔啉-3-羧酸乙酯合成的操作步骤

实施例 39 β -咔啉-3-羧酸 (17) 的合成

在 50ml 的圆底烧瓶中加入化合物 10(1.2g, 5mmol)、氢氧化钠 (0.8g, 20mmol)、乙醇 (20ml), H_2O (40ml), 混合物加热回流 2 h, 然后减压蒸除乙醇, 混合物用 5M HCl 调节 pH 至 5, 冰水冷却, 过滤, 水洗, 乙醇重结晶, 得白色固体 0.96 g, 收率 90 %, m.p. 307-309 $^{\circ}C$ (文献: 310 $^{\circ}C$)。

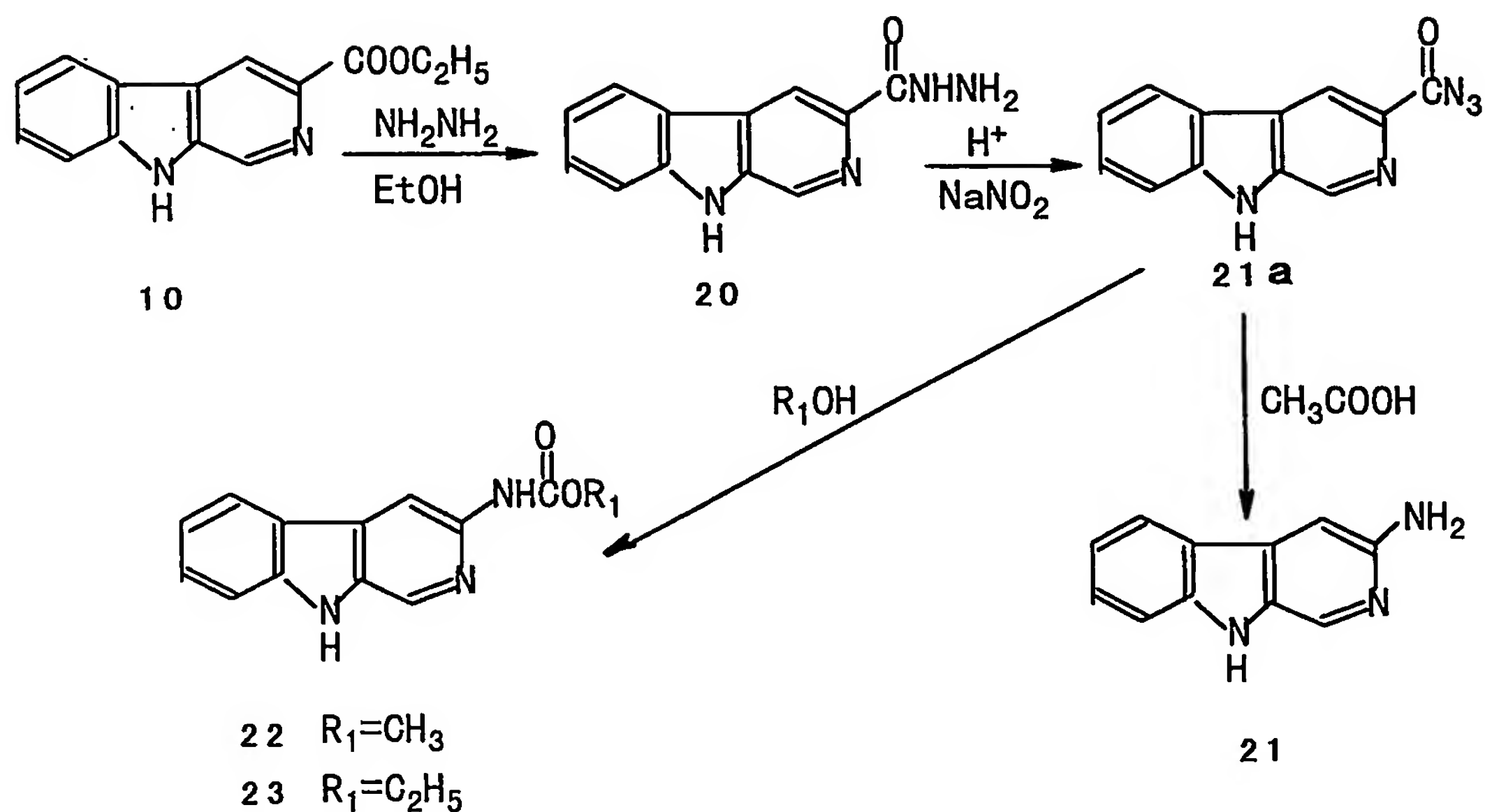
实施例 40 β -咔啉-3-羧酸丁酯 (18) 的合成

在 250ml 的圆底烧瓶中加入化合物 17(2.1g, 10mmol)、正丁醇 (100ml), 二氯亚砷(5ml), 混合物加热回流 6 h, 然后减压蒸除过量的正丁醇, 残留物溶于水, 加入乙酸乙酯, 搅拌下用饱和的碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8, 分出有机层, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 活性炭脱色, 过滤, 减压浓缩, 残留物乙酸乙酯溶解, 硅胶柱层析, 乙酸乙酯作流动相, TLC 跟踪检测, 收集液浓缩, 乙醚/石油醚 (2: 5) 重结晶, 得白色针状晶体 1.8g, 收率 67 %。m.p. 211-212 $^{\circ}C$ (文献: 210-211 $^{\circ}C$)。

实施例 41 3-乙氨基- β -咔啉-3-甲酰胺 (19) 的合成

在 250ml 的干燥三口圆底烧瓶中, 加入乙二胺 (24ml, 27mmol), 加热至 80 ~ 90 $^{\circ}C$, 搅拌下滴加化合物 10 (2.4g, 10mmol) 溶于 40ml 氯仿和 30ml 甲醇的溶液, 约 1 h 加毕, 回流反应 10 h, 蒸去溶剂, 残余物中加入 50ml 氯仿和 20ml 水的混合液, 冰箱放过夜, 析出淡黄色固体, 过滤, 干燥得白色针状晶体 0.85g, 收率 30%。m.p. 233 ~ 236 $^{\circ}C$ (文献: 234-237 $^{\circ}C$, 25%)。

合成路线 III

5 实施例 42 β -咔啉-3-羰基肼 (20) 的合成

β -咔啉-3-羧酸乙酯 (10) (2.4g, 10mmol) 溶于乙醇中 (50ml), 加入 85% 的水合肼 (15ml), 加热回流 6h, 减压浓缩至 30ml, 冷却, 过滤, 乙醇洗涤, 空气中自然干燥, 得白色固体 2.0g, 收率 80%。分析用样品可以用 90% 的乙醇重结晶, 得白色发光晶体, m.p. 289-290 °C (文献: 289-291 °C)。

15 实施例 43 3-(叠氮羰基)- β -咔啉 (21a) 的合成

在化合物 20 (2.0g, 2.9mmol) 和水 (50ml) 形成的悬浮液中, 滴加浓盐酸 (1.0ml)。将淡黄色溶液冰浴冷却至 0 °C, 然后滴加亚硝酸 (0.2g, 2.9mmol) 的水溶液 (10ml)。0 °C 反应 30min, 然后将反应混合液用饱和的碳酸氢钠溶液碱化, 过滤收集固体物, 水洗, 真空干燥, 得到 0.51g (收率 77%) 淡黄色固体, 该固体容易分解。该产物不需纯化, 可直接用于下一步反应。

20 实施例 44 3-氨基- β -咔啉 (21) 的合成

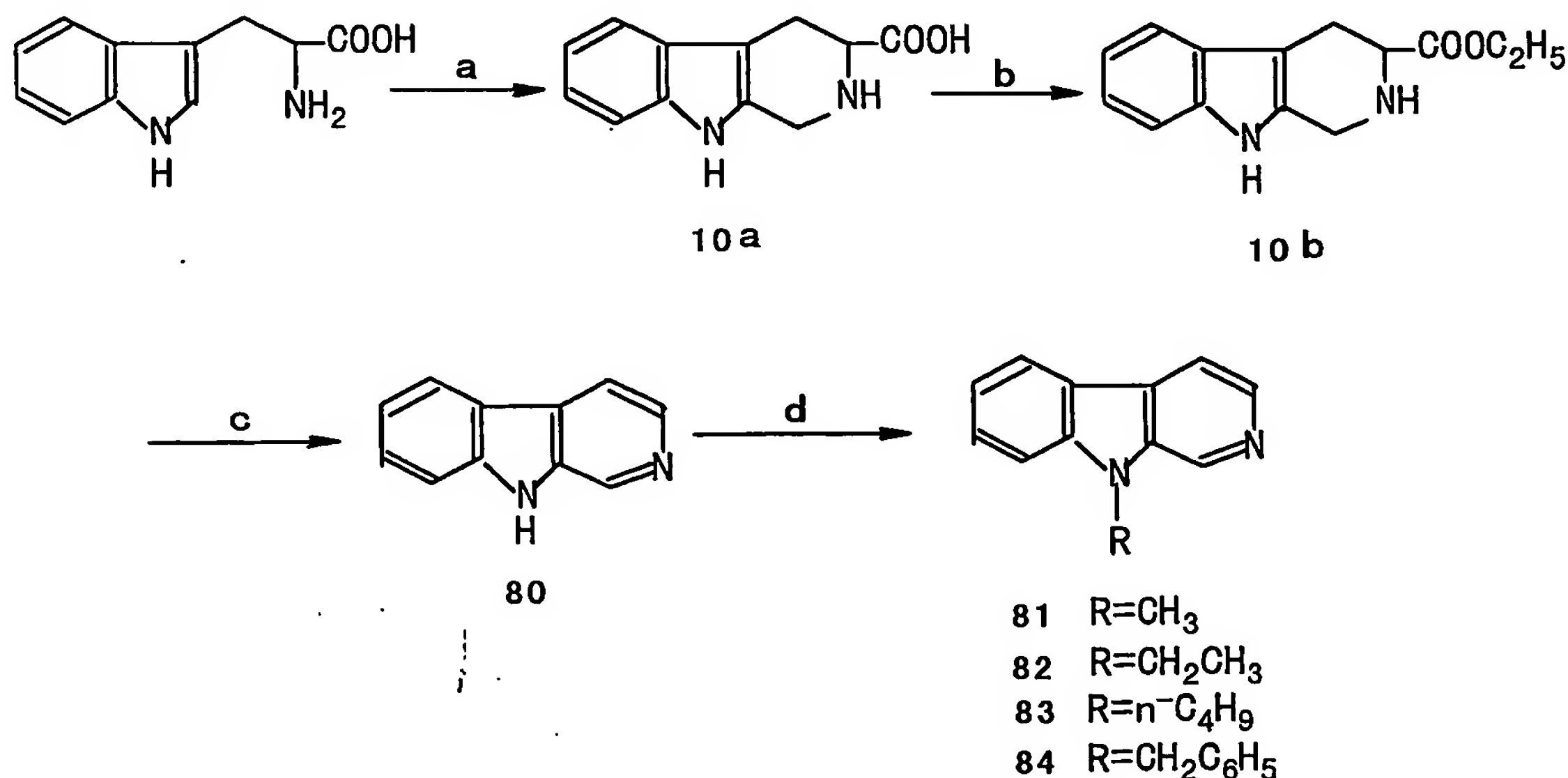
将化合物 21a (0.6g, 2.5mmol) 溶于 30ml 水/冰乙酸 (1: 1) 溶液中, 加热回流, 在此过程中有二氧化碳气体产生, 同时原料逐渐消

化学试剂

L-色氨酸（美国 ACROS 有机试剂公司）；40% 甲醛溶液（分析纯，广州化学试剂厂）；二氧化硒（美国 ACROS 有机试剂公司）；溴化苄（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；碘甲烷（分析纯，浙江玉环生化试剂厂）；碘乙烷（分析纯，浙江玉环生化试剂厂）；碘代正丁烷（化学纯，中国医药集团上海化学试剂公司）；其余试剂均为国产分析纯或化学纯。

合成路线及操作步骤

10



a)HCHO,NaOH,HCl;b)HAc,SeO₂;c)EtOH,SOCl₂ d)DMF,THF,NaH,RI

15 实施例 110 β-咔啉的合成 (80)

化合物 10b (24.4g, 0.1mol)、冰醋酸 (500ml) 混合，然后加入二氧化硒 (20g, 0.2 mol)，加热回流 12 h。减压蒸除冰醋酸，残留物加入 1M 的氢氧化钠溶液 200ml，乙酸乙酯萃取，合并有机相，1M 氢氧化钠溶液洗，水洗，饱和盐水洗，干燥，活性炭脱色，过滤，减压浓缩，乙酸乙酯重结晶，得白色固体 10.0g。收率 60%。m.p.197-198 °C (文献: 198-200 °C)

实施例 111 9-取代 β -咔啉合成的操作步骤

β -咔啉 80 (1.68g, 10mmol)、DMF (50ml) 混合, 然后加入卤代烷烃或芳香烃 (50mmol), 室温搅拌反应 5 h, TLC 跟踪检测。反应完毕, 反应混合物中倾入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和盐水洗, 干燥, 活性炭脱色, 过滤, 减压浓缩, 残留物硅胶柱层析, 用石油醚/丙酮 (2: 1) 作流动相, TLC 跟踪检测, 收集液浓缩, 乙醚重结晶。实施例 112 - 115 按照上述步骤操作。

10 实施例 112 9-甲基- β -咔啉 (81): 得白色针状固体 1.4g, 收率 77%, m.p.108-109°C。

实施例 113 9-乙基- β -咔啉 (82): 得黄色油状物 1.5g, 收率 76%。

15 实施例 114 9-丁基- β -咔啉 (83): 得白色针状固体 1.6g, 收率 71%, m.p.78-79°C。

实施例 115 9-苯甲基- β -咔啉 (84): 得白色针状固体 1.8g。收 69%, m.p.118-120°C。

20 化合物理化性质、TLC 和光谱学分析

表 22 2,9-二取代的- β -咔啉衍生物的 FAB-MS,IR 和 UV 数据

Comp.	结构式	FAB-MS m/e(M+1)	IR (KBr, cm^{-1})	UV λ_{max} (nm)
85	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{IO}_2$	421	ND	ND
86	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{BrO}_2$	421	3421,2976,1726,1630, 1517,1457,1367,1304, 1257,1096,1006	397,317,284, 243
87	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$	197	3447,2985,1807,1642, 1517,1467,1376,1335, 1262,1153	390,309,261,257, 220,210
88	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$	225	3437,2977,1815,1639, 1509,1458,1335,1243, 1158,1083	389,310,261, 257,220,210
89	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrN}_2$	349	3409,2982,2935,1644, 1511,1453,1337,1211, 1134	390, 313, 262, 235, 205

表 23 2,9-二取代的 β -咔啉衍生物的 ^1H -NMR 数据

5

Comp.	^1H -NMR (δ , DMSO- d_6)
86	9.88(1H,s,H-4),9.30(1H,s,H-1),8.55-8.57(1H,d,J=7.5Hz,H-8),7.87-7.92(2H,m,H-5, H-6),7.55-7.59(1H,m,H-7),7.20-7.36(10H,m,Ar-H),6.39(2H,s, $^+\text{N}-\text{CH}_2-$ Ar),5.98(2H,s, NCH_2-Ar),4.44-4.48(2H,m, OCH_2CH_3),1.34-1.37(3H,m, OCH_2CH_3)
87	9.42(1H,s,H-4),8.66-8.67(1H,d,J=6.5Hz,H-1),8.51-8.52(1H,d,J=6.0Hz,H-8),8.43- 8.45(1H,d,J=8Hz,H-3),7.83-7.91(2H,m,H-5,H-6),7.50-7.53(1H,m,H-7),4.57(3H,m, $^+\text{NCH}_3$),4.13(3H,m, NCH_3)
88	9.61(1H,s,H-4),8.68-8.69(1H,d,J=6.5Hz,H-1),8.61-8.63(1H,d,J=6.5Hz,H-8),8.42- 8.44(1H,d,J=8Hz,H-3),7.84-7.89(2H,m,H-5,H-6),7.48-7.51(1H,m,H-7),4.83- 4.87(2H,m, $^+\text{NCH}_2\text{CH}_3$),4.67-4.72(2H,m, NCH_2CH_3),1.75-1.78(3H,m, $^+\text{NCH}_2\text{CH}_3$),1.51-1.54 (3H,m, NCH_2CH_3)
89	9.57(1H,s,H-4),8.71(2H,s,H-1,H-8),8.42-8.44(1H,d,J=8.5Hz,H-3),7.81-7.82(2H,m, H-5,H-6),7.40-7.50(6H,m,H-7,Ar-H),7.19-7.28(5H,m,Ar-H),5.95(2H,s, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ar}$), 5.86(2H,s, NCH_2Ar)

表 33 化合物 86 对小鼠腹腔途径给药急性毒性试验

性别	剂量	动物数	死亡分布 (天)	死亡率	LD ₅₀ (95%CL)
	mg/kg	只	12345678910---21	%	mg/kg
雄	100	5	1350000000---0	90	
	80	5	0132000000---0	60	
	64	5	0031100000---0	50	
	51.2	5	0011100000---0	20	
	40.96	5	0000000000---0	0	
雌	100	5	2341000000---0	100	
	80	5	0322000000---0	70	
	64	5	0121000000---0	40	
	51.2	5	0111000000---0	30	
	40.96	5	0000000000---0	0	
雌雄	100	10	3691000000---0	95	65.7
各半	80	10	0454000000---0	65	(58.25-74.11)
	64	10	0152100000---0	45	
	51.2	10	0122000000---0	25	
	40.96	10	0000000000---0	0	

3 实验结果

5 3.1 一般症状的观察

各样品给药后小鼠即时出现局部收腹、拉伸、松毛、行动迟缓等
症状，未见明显震颤、扭曲、跳跃等神经毒性症状。动物死亡高峰除
化合物 86 外均出现在当天，化合物 86 的死亡高峰出现在给药后 2-3
天。死亡动物进行解剖，大体观察未见明显的脏器异常。未死亡动物
10 逐渐恢复正常。

3.2 神经毒性和 LD₅₀/MTD 实验结果

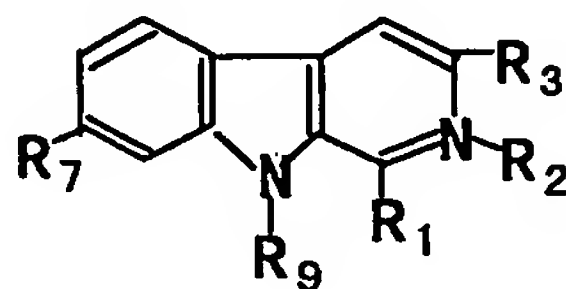
剂量-反应数值结果及 LD₅₀ 值或 MTD 值见 Table 120-1 至 Table
120-10。

为了便于比较， 我们将前一阶段的急性毒性试验结果和本次试

验结果总结于表 34。

表 34 β -咔啉生物碱衍生物的神经过毒性和
急性毒性 (LD₅₀/MTD) 结果

5

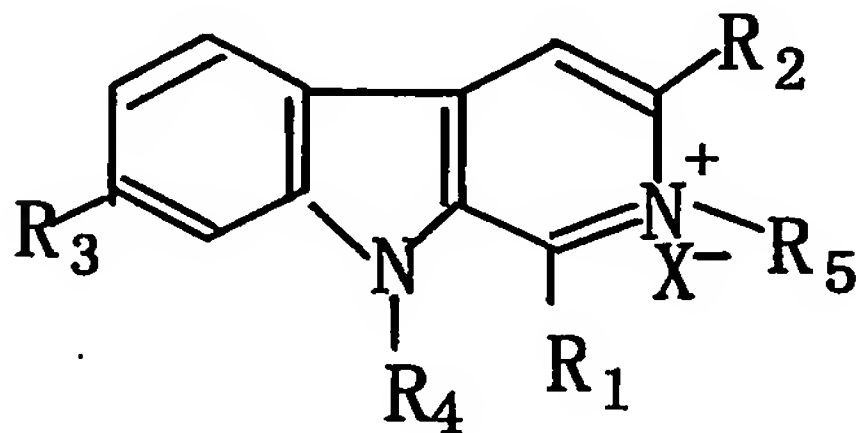


化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	LD ₅₀	MTD	神经毒性
1*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	H	59.00	-	++
2*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	CH ₃	28.92	-	++
3*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	C ₂ H ₅	24.25	-	++
4*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	26.45	-	++
6*	CH ₃	H	H	CH ₃ O	CH ₂ C ₆ H ₅	147.82	-	++
11	CH ₃	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	183.47	-	-
16	C ₆ H ₅ -p-OH	H	CO ₂ CH ₃	H	H	-	240	-
17*	H	H	COOH	H	H	135.22	-	-
26*	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃	70.61	-	+
27*	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	95.06	-	+
33	H	H	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	240.38	-	-
36	H	H	COOH	H	n-C ₄ H ₉	-	>300	-
37	H	H	COOH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	163.48	-	-
42	H	H	CH ₂ OH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	247.13	-	-
48	H	H	COOH	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	219.19	-	-
55	H	H	NHCO ₂ C ₂	H	CH ₂ C ₆ H ₅	-	240	-
			H ₅					
84	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	-	240	-
86	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	65.7	-	-

注：神经毒性用“+”和“-”表示，“++”表示有显著神经毒性，“+”表示有神经毒性，“-”表示没有神经毒性。

权 利 要 求

1. 下述通式 I 化合物



(I)

其中,

R_1 是选自氢、直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基烷基、杂环基、链烯基; 其中取代基的定义为卤素、 C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 直链或支链烷氧基、硝基、氨基、羟基、羧基;

R_2 是选自氢、羧基、酯基、羧酸盐、酰胺基、酰卤基、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳基烷氧基羰基、单或多取代 C_{6-10} 芳基烷氧基羰基、杂环基氧基羰基; 其中取代基的定义是如上所述的;

R_3 是选自氢、羟基、直链或支链 C_{1-6} 烷氧基、羧基酯、羧酸盐、 C_{6-10} 芳基烷氧基、杂环氧基;

R_4 是选自氢、直链或支链 C_{1-6} 烷基、羟基 - 直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基烷基、杂环基; 其中取代基的定义是如上所述的;

R_5 是选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基烷基; 其中取代基的定义是如上所述的;

X 是选自药理学上可接受的有机或无机酸根; 其中有机酸包括路易斯酸;

或者 R_5 和 X 同时不存在;

并且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 不同时是氢;

当 R_2 、 R_4 和 R_5 为氢时, R_1 不为甲基且 R_3 不为甲氧基;

当 R_1 为甲基时, R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 不同时都为氢;

当 R_1 为甲基、 R_2 和 R_5 为氢、 R_3 为甲氧基时, R_4 不为甲基、乙基或

正丁基;

当 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 为氢时, R_2 不为 C_{1-4} 直链或支链烷氧基羰基;

当 R_1 为甲基、 R_2 为氢、 R_3 为直链或支链烷氧基时, R_4 和 R_5 不同时是氢;

5 当 R_1 为甲基、 R_3 为甲氧基、 R_4 为正丙基且 R_5 为甲基时, X 不为溴和碘;

当 R_1 、 R_3 、 R_4 为氢, R_2 为乙氧基羰基且 X 为三氟甲磺酸基时, R_5 不为正丙基、烯丙基或邻、间、对氟代苄基;

同时还不包括下列化合物:

10 1-甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;

1-苯基- β -咔啉-3-羧酸甲酯;

1-(4-甲氧基)苯基- β -咔啉-3-羧酸甲酯;

β -咔啉-3-羧酸;

3-羟甲基- β -咔啉;

15 3-氨基- β -咔啉;

3-[(甲氧基羰基)氨基]- β -咔啉;

3-[(乙氧基羰基)氨基]- β -咔啉;

9-甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;

1,9-二甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;

20 9-苄基-1-甲基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;

9-甲基- β -咔啉。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{0-6} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{0-6} 直链或支链烷基。

25 3. 权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 直链或支链烷基。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是选自氢、 C_{1-2} 烷基、苯基- C_{0-4} 直链或支链烷基、单或多取代苯基- C_{0-4} 直链或支链
30 烷基。

5. 权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是选自氢、甲基、苯基、单或多取代苯基。

6. 权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是选自氢或甲基。

7. 权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是氢。

8. 权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于 R_1 是甲基。

9. 权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是选自氢、羧酸、
5 羧酸金属盐、 C_{1-6} 直链或支链烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷氧基羰基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷氧基羰基; 且当 R_2 为羧酸金属盐时, R_5 和 X 同时不存在。

10. 权利要求 9 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是选自氢、羧酸、
10 羧酸金属盐、 C_{1-4} 直链或支链烷氧基羰基、苯基- C_{1-4} 烷氧基羰基; 单或多取代苯基- C_{1-4} 烷氧基羰基; 且当 R_2 为羧酸金属盐时, R_5 和 X 同时不存在。

11. 权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是选自氢、羧酸、
羧酸碱金属盐、 C_{1-2} 烷氧基羰基、苄氧基羰基; 其中碱金属是指锂、
钠、钾、铷、铯。

12. 权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是选自氢、羧酸、
15 羧酸钠或钾、乙氧基羰基。

13. 权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是氢。

14. 权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是羧酸。

15. 权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是羧酸钠。

16. 权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于 R_2 是乙氧基羰基。
20

17. 权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于 R_3 是选自氢、羟基、
 C_{1-6} 直链或支链烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷氧基、杂环氧
基。

18. 权利要求 17 所述的化合物, 其特征在于 R_3 是选自氢、羟基、
25 C_{1-4} 直链或支链烷氧基。

19. 权利要求 18 所述的化合物, 其特征在于 R_3 是选自氢、 C_{1-2}
烷氧基。

20. 权利要求 19 所述的化合物, 其特征在于 R_3 是氢。

21. 权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于 R_4 是选自氢、 C_{1-6} 直
30 链或支链烷基、羟基- C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或
支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷基。

22. 权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于 R_4 是选自氢、 C_{1-4}

直链或支链烷基、羟基 - C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基 - C_{1-4} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基 - C_{1-4} 直链或支链烷基。

23. 权利要求 22 所述的化合物，其特征在于 R_4 是选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、羟基 - C_{1-2} 烷基、苯基 - C_{1-4} 直链或支链烷基、单或多取代苯基 - (C_{1-4}) 直链或支链烷基。

24. 权利要求 23 所述的化合物，其特征在于 R_4 是选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、苯基 - C_{1-2} 烷基、单或多取代苯基 - C_{1-2} 烷基。

25. 权利要求 24 所述的化合物，其特征在于 R_4 是选自氢、乙基、丁基、苄基、五氟苄基。

26. 权利要求 25 所述的化合物，其特征在于 R_4 是丁基。

27. 权利要求 25 所述的化合物，其特征在于 R_4 是苄基。

28. 权利要求 25 所述的化合物，其特征在于 R_4 是五氟苄基。

29. 权利要求 1 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢、直链或支链 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基 - C_{1-6} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基 - C_{1-6} 直链或支链烷基、杂环基；或者 R_5 不存在。

30. 权利要求 29 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢、直链或支链 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基 - C_{1-4} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基 - C_{1-4} 直链或支链烷基、杂环基；或者 R_5 不存在。

31. 权利要求 30 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢、 C_{2-3} 直链或支链烷基、苯基 - C_{1-4} 直链或支链烷基、单或多取代苯基 - C_{1-4} 直链或支链烷基；或者 R_5 不存在。

32. 权利要求 31 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢、苯基 - C_{1-2} 烷基、单或多取代苯基 - C_{1-2} 烷基；或者 R_5 不存在。

33. 权利要求 32 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢、苄基、单或多卤代苄基；或者 R_5 不存在。

34. 权利要求 33 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢、苄基、五氟苄基；或者 R_5 不存在。

35. 权利要求 34 所述化合物，其特征是 R_5 是选自氢。

36. 权利要求 34 所述化合物，其特征是 R_5 是选自苄基。

37. 权利要求 1 所述化合物，其特征是 X 是选自卤素、硝酸基、硫酸基、磺酸基、磷酸基；或 X 不存在。

38. 权利要求 37 所述化合物，其特征是 X 是选自卤素；或 X 不

存在。

39. 权利要求 38 所述化合物, 其特征是 X 是选自氯、溴、碘。

40. 权利要求 38 所述化合物, 其特征是 X 是氯。

41. 权利要求 38 所述化合物, 其特征是 X 是溴。

5 42. 权利要求 38 所述化合物, 其特征是 X 是碘。

43. 权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于 R_1 为选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{0-6} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{0-6} 直链或支链烷基; R_2 为选自氢、羧酸基、羧酸盐、 C_{1-6} 直链或支链烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷氧基羰基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷氧基羰基; R_3 为选自氢、羟基、 C_{1-6} 直链或支链烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷氧基; R_4 为选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、羟基- C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 烷基; R_5 为选自氢、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-6} 直链或支链烷基; X 是选自卤素、磺酸基、硫酸基、硝酸基、磷酸基; 或者 R_5 和 X 同时不存在。

44. 权利要求 43 所述的化合物, 其特征在于 R_1 为选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{0-4} 直链或支链烷基; R_2 为选自氢、羧酸基、羧酸碱金属盐、 C_{1-4} 直链或支链烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷氧基羰基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷氧基羰基; R_3 为选自氢、羟基、 C_{1-4} 直链或支链烷氧基; R_4 为选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、羟基- C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基; R_5 为选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷基、单或多取代 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 直链或支链烷基; X 是选自卤素、磺酸基、硫酸基、硝酸基; 或者 R_5 和 X 同时不存在。

45. 权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于 R_1 为选自氢、 C_{1-2} 烷基、苯基- C_{0-2} 烷基、单或多取代苯基- C_{0-2} 烷基; R_2 为选自氢、羧酸基、羧酸碱金属盐、 C_{1-2} 烷氧基羰基; R_3 为选自氢、羟基、 C_{1-2} 烷氧基; R_4 为选自氢、 C_{1-4} 直链或支链烷基、苯基- C_{1-2} 烷基、单或多取代苯基- C_{1-2} 烷基; R_5 为选自氢、 C_{3-4} 直链或支链烷基、苯基- C_1

-₂ 烷基、单或多取代苯基 - C₁₋₂ 烷基; X 是选自卤素; 或者 R₅ 和 X 同时不存在。

46. 权利要求 45 所述的化合物, 其特征在于 R₁ 为选自氢、甲基、苯基、单或多取代苯基; R₂ 为选自氢、羧酸基、羧酸钠或钾、乙氧基
5 羰基; R₃ 为选自氢、羟基、C₁₋₂ 烷氧基; R₄ 为选自氢、乙基、丁基、苄基、五氟苄基; R₅ 为选自氢、直链或支链丁基、苄基、五氟苄基; X 是选自氯、溴、碘; 或者 R₅ 和 X 同时不存在。

47. 权利要求 46 所述的化合物, 其中 R₁ 为氢或甲基; R₂ 为羧酸基、羧酸钠、乙氧基羰基; R₃ 为氢; R₄ 为丁基或苄基; R₅ 为氢或苄基;
10 X 为氯或溴; 或者 R₅ 和 X 同时不存在。

48. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为乙氧基羰基; R₃ 为氢; R₄ 为苄基; R₅ 为氢; X 为氯。

49. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为乙氧基羰基; R₃ 为氢; R₄ 为苄基; R₅ 和 X 同时不存在。

50. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为甲基; R₂ 为乙氧基羰基; R₃ 为氢; R₄ 为五氟苄基; R₅ 为氢; X 为氯。
15

51. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为甲基; R₂ 为乙氧基羰基; R₃ 为氢; R₄ 为五氟苄基; R₅ 和 X 同时不存在。

52. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为 COOH; R₃ 为氢; R₄ 为正丁基; R₅ 为氢; X 为氯。
20

53. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为 COOH; R₃ 为氢; R₄ 为正丁基; R₅ 和 X 同时不存在。

54. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为 COOM; R₃ 为氢; R₄ 为正丁基; R₅ 和 X 同时不存在; 其中, M 为金属。

55. 权利要求 54 所述的化合物, 其中 M 为碱金属。
25

56. 权利要求 55 所述的化合物, 其中 M 为钠或钾。

57. 权利要求 55 所述的化合物, 其中 M 为钠。

58. 权利要求 55 所述的化合物, 其中 M 为钾。

59. 权利要求 1 所述化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为乙氧基羰基; R₃ 为氢; R₄ 为苄基; R₅ 为苄基; X 为溴。
30

60. 权利要求 1 所述化合物, 其中 R₁ 为氢; R₂ 为氢; R₃ 为氢; R₄ 为苄基; R₅ 为苄基; X 为溴。

61. 权利要求 1 所述化合物, 它分别选自下列化合物或其药理学上可接受的盐:

- 9-羟乙基-7-甲氧基- β -咔啉;
- 9-苄基-7-甲氧基- β -咔啉;
- 5 9-(2', 3', 4', 5', 6'-五氟)苄基-7-甲氧基- β -咔啉;
- 9-苯丙基-7-甲氧基- β -咔啉;
- 1-乙基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 1-正丙基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 1-(4-羟基苯基)- β -咔啉-3-羧酸甲酯;
- 10 3-乙酰基氧甲基- β -咔啉;
- 9-甲基- β -咔啉-3-羧酸甲酯;
- 9-乙基- β -咔啉-3-羧酸甲酯;
- 9-丁基- β -咔啉-3-羧酸甲酯;
- 9-苄基- β -咔啉-3-羧酸甲酯;
- 15 9-乙基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 9-丁基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 9-苄基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 9-(2', 3', 4', 5', 6'-五氟)苄基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 9-苯丙基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 20 9-苯乙酮基- β -咔啉-3-羧酸乙酯;
- 9-甲基- β -咔啉-3-羧酸丁酯;
- 9-乙基- β -咔啉-3-羧酸丁酯;
- 9-丁基- β -咔啉-3-羧酸丁酯;
- 9-苄基- β -咔啉-3-羧酸丁酯;
- 25 9-苄基- β -咔啉-3-羧酸苯甲酯;
- 9-苄基-3-羟甲基- β -咔啉;
- 9-苄基-3-乙酰基氧甲基- β -咔啉;
- 9-乙基- β -咔啉-3-羧基胍;
- 9-苄基- β -咔啉-3-羧基胍;
- 30 9-乙基-3-[(甲氧基羰基)氨基]- β -咔啉;
- 9-乙基-3-[(乙氧基羰基)氨基]- β -咔啉;
- 9-苄基-3-[(乙氧基羰基)氨基]- β -咔啉;

29 · 12月 2004 29 · 12 · 200 4

9-乙基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 9-丁基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 9-(2',3',4',5',6'-五氟)苄基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;

- 5 9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 9-苯乙酮基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 1-丙基-9-甲基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 1-丙基-9-乙基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 9-苄基-1-丙基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 10 9-苯丙基-1-丙基-β-咔啉-3-羧酸乙酯;
 1-苯基-9-甲基-β-咔啉-3-羧酸甲酯;
 1-苯基-9-乙基-β-咔啉-3-羧酸甲酯。

62. 权利要求 61 所述化合物, 其中药理学上可接受的盐是盐酸盐。

- 15 63. 权利要求 1 所述化合物, 它分别选自下列化合物或其药理学上可接受的羧酸盐:

9-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-乙基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-丁基-β-咔啉-3-羧酸;
 20 9-苄基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-(2',3',4',5',6'-五氟)苄基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-苯丙基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-苯乙酮基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-甲基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 25 9-乙基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-丁基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-苄基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-(2',3',4',5',6'-五氟)苄基-1-甲基-β-咔啉-3-羧

酸;

- 30 9-苯丙基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 9-苯乙酮基-1-甲基-β-咔啉-3-羧酸;
 1-丙基-9-甲基-β-咔啉-3-羧酸;

- 1 - 丙基 - 9 - 乙基 - β - 咔啉 - 3 - 羧酸;
9 - 苄基 - 1 - 丙基 - β - 咔啉 - 3 - 羧酸;
9 - 苯丙基 - 1 - 丙基 - β - 咔啉 - 3 - 羧酸;
1 - 苯基 - 9 - 甲基 - β - 咔啉 - 3 - 羧酸;
5 1 - 苯基 - 9 - 乙基 - β - 咔啉 - 3 - 羧酸。

64. 权利要求 63 所述的化合物, 其中的羧酸盐是羧酸金属盐。

65. 权利要求 64 所述的化合物, 其中的金属是碱金属。

66. 权利要求 65 所述的化合物, 其中的碱金属是钠或钾。

67. 权利要求 65 所述的化合物, 其中的碱金属是钠。

10 68. 权利要求 65 所述的化合物, 其中的碱金属是钾。

69. 权利要求 1 所述化合物, 它分别选自下列化合物:

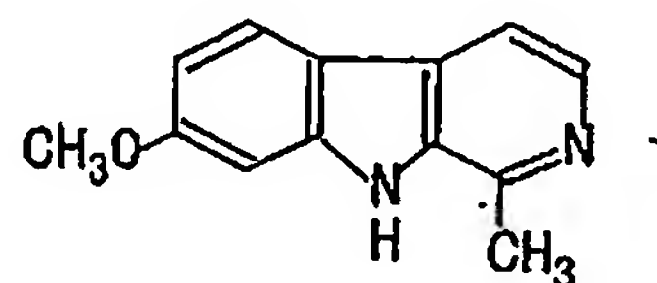
2, 9 - 二苄基 - β - 咔啉 - 3 - 羧酸乙酯碘盐;

2, 9 - 二甲基 - β - 咔啉碘盐;

2, 9 - 二乙基 - β - 咔啉碘盐。

15 70. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列步骤:

1) 将下式的去氢骆驼蓬碱 (1) 溶于有机溶剂或混和有机溶剂中;



1

20 2) 加入 60% NaH, 搅拌至无气泡产生;

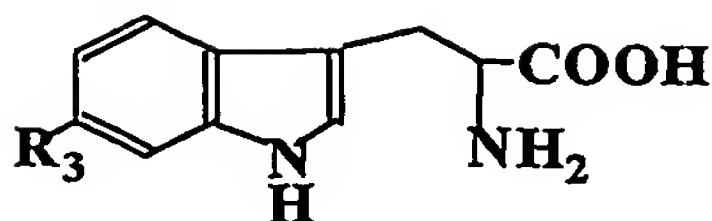
3) 加入卤代烷烃;

4) 将上述混合物在室温下搅拌反应 1 - 5 小时;

5) 进行常规后处理和纯化, 得到 1, 7, 9 - 三取代 β - 咔啉类生物碱化合物。

25 71. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法, 该方法包括下列步骤:

1) 以式 II 化合物为原料;

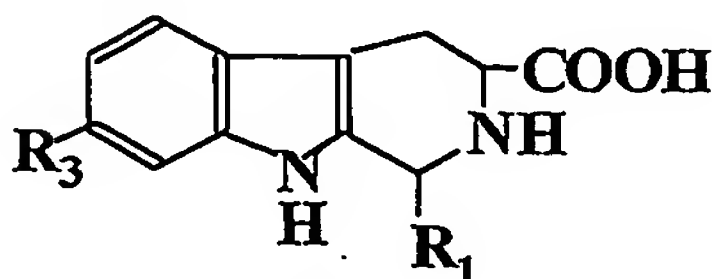


(II)

其中 R_3 是如上定义的;

按照有机合成中的 Pictet - Spengler 缩合反应条件, 与醛类化合物 ($R_1\text{CHO}$) 反应, 得到式 III 化合物;

5

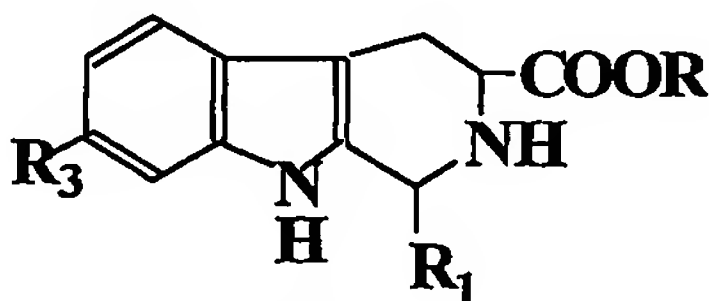


(III)

其中 R_1 、 R_3 是如上定义的;

2) 按照有机合成中常规的成酯条件, 将式 III 化合物与醇反应得到式 IV 化合物;

10

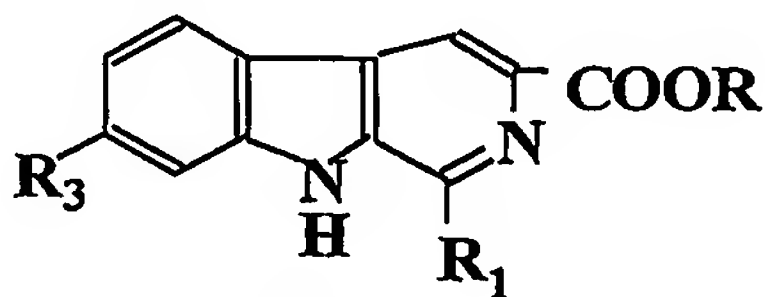


(IV)

其中 R_1 、 R_3 是如上定义的, R 的定义同 R_1 ;

3) 按照有机合成中常规的氧化条件, 将式 IV 化合物与常规的氧化剂作用, 得到式 V 化合物;

15

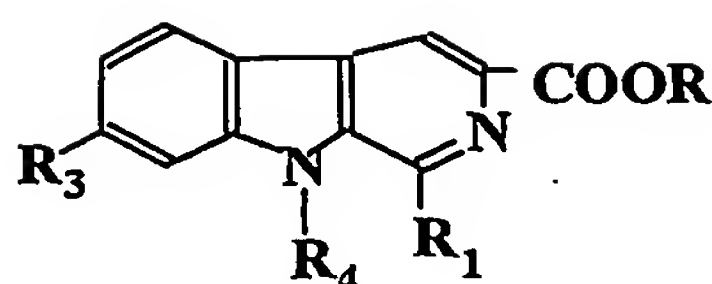


(V)

其中 R_1 、 R_3 是如上定义的, R 的定义同 R_1 ;

4) 将式 V 化合物溶于有机溶剂或混和有机溶剂中; 加入 NaH, 搅拌至无气泡产生; 加入卤代烷烃或芳香烃; 将上述混合物室温或加热搅拌反应 2 - 5 小时; 进行常规后处理和纯化, 得到式 VI 化合物;

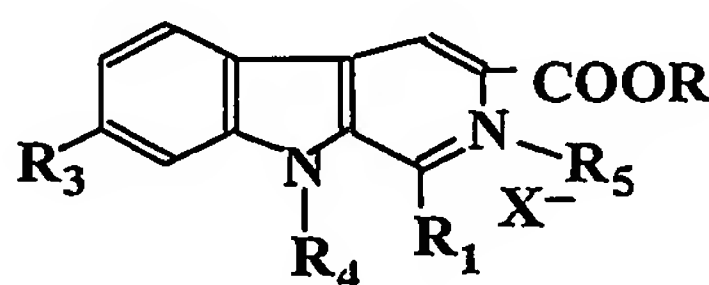
20



(VI)

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 是如上所定义的， R 的定义同 R_1 ；

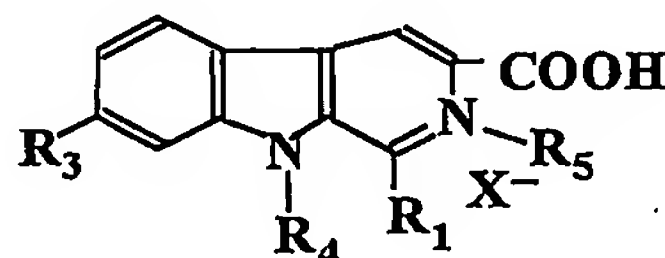
5 5) 将式 VI 化合物按照有机化学中常规的与有机或无机酸成盐条件反应，得到式 Ia 化合物；即式 I 化合物的特定例子；



(Ia)

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 X 是如上所定义的， R 的定义同 R_1 ；

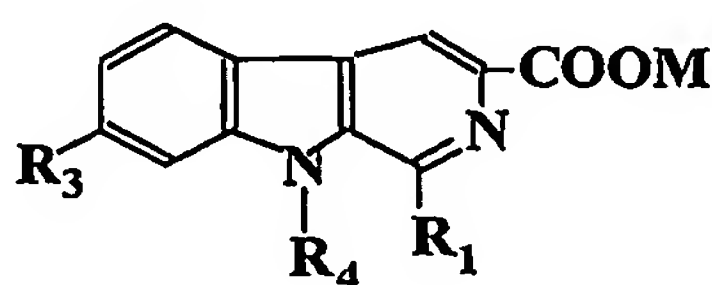
10 6) 将式 VI 化合物按照有机化学中常规的水解条件进行水解反应，然后按照常规的方法酸化，得到式 Ib 化合物；即式 I 化合物的特定例子；



(Ib)

15 其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 X 是如上所定义的， R 的定义同 R_1 ；或者 R_5 和 X 同时不存在；

7) 将式 VI 化合物按照有机化学中常规的水解条件进行水解反应，然后按照常规的方法酸化后，得到带有游离羧酸基的化合物，再按常规方法与碱成盐，得到式 Ic 化合物；即式 I 化合物的特定例子；

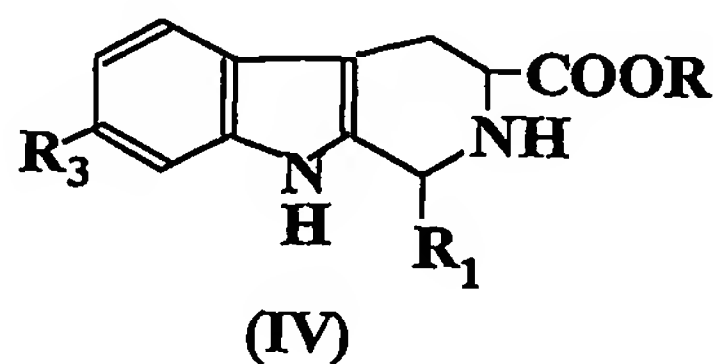


(Ic)

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 是如上所定义的， R 的定义同 R_1 ， M 是表示碱金属。

72. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，该方法包括下列步骤：

1) 将下式 IV 化合物与冰醋酸混和；

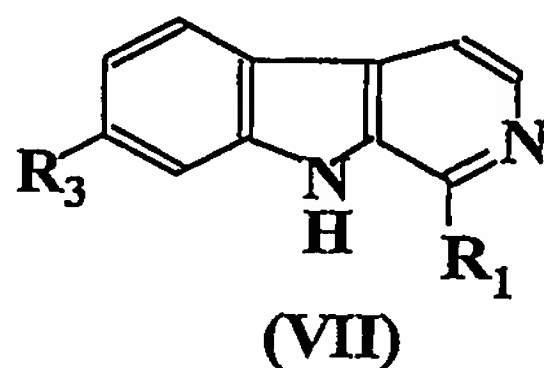


其中 R_1 、 R_3 是如上定义的， R 的定义同 R_1 ；

2) 加入二氧化硒；

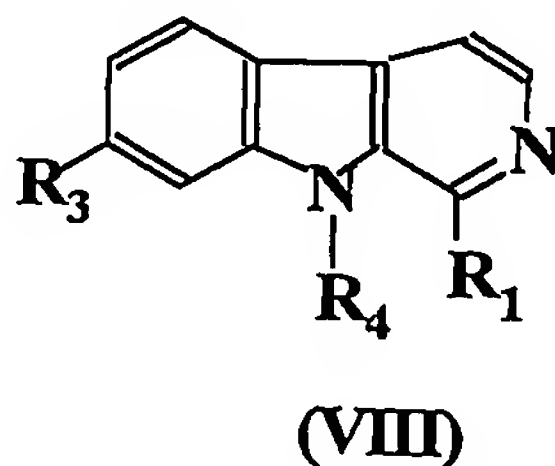
3) 将上述混合物加热回流 12 小时；

4) 进行常规后处理和纯化，得到式 VII 化合物；



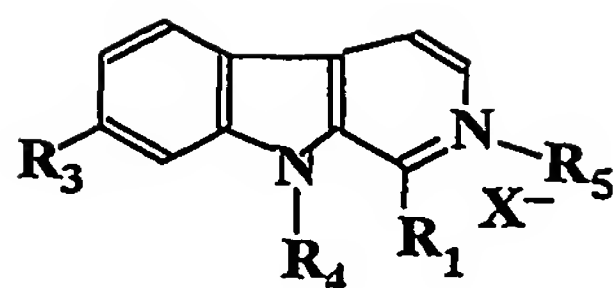
其中 R_1 、 R_3 是如上定义的， R 的定义同 R_1 ；

5) 将式 VII 化合物溶于有机溶剂或混和有机溶剂中；加入 NaH ，搅拌至无气泡产生；加入卤代烷烃或芳香烃；将上述混合物室温或加热搅拌反应 2-5 小时；进行常规后处理和纯化，得到式 VIII 化合物；



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 是如上所定义的， R 的定义同 R_1 ；

6) 将式 VIII 化合物按照有机化学中常规的与有机或无机酸成盐条件反应，得到式 Id 化合物；即式 I 化合物的特定例子；

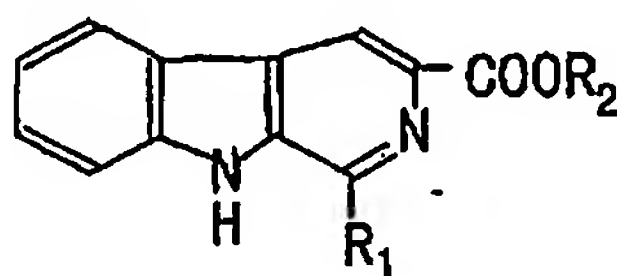


(Id)

其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 X 是如上所定义的， R 的定义同 R_1 。

73. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，该方法包括下列步骤：

- 5 1) 将下式的化合物与有机溶剂和 60% NaH 混和；

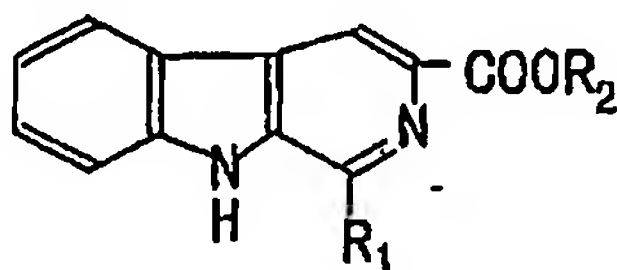


其中 $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$;

- 10 2) 将上述混合物室温搅拌反应 5 分钟；
- 3) 加入碘化苄；
- 4) 在 $50 - 70^\circ C$ 搅拌反应 2 小时；
- 5) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苄基- β -咔啉-3-羧基乙酯碘盐化合物。

74. 一种制备权利要求 1 所述的化合物的方法，该方法包括下列步骤：

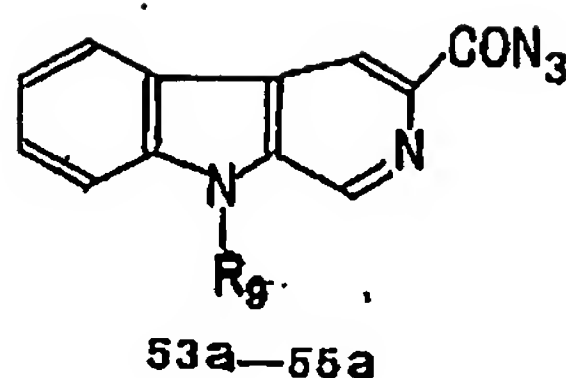
- 15 1) 将下式的化合物与有机溶剂和 60% NaH 混和；



其中 $R_1 = H$, $R_2 = C_2H_5$;

- 20 2) 加入溴化苄；
- 3) 将上述混合物在 $50 - 70^\circ C$ 搅拌反应 5 小时；
- 4) 进行常规后处理和纯化，得到 2, 9-二苄基- β -咔啉-3-羧基乙酯溴盐化合物。

75. 下式 (53a - 55a) 的化合物：



其中：

R₉ 是甲基、乙基、正丁基、苄基、苯丙基、单或多卤代苄基或单或多卤代苯丙基。

- 5 76. 用于治疗肿瘤的药物组合物，其中包含至少一种治疗有效量的权利要求 1~69 任意一项的式 I 化合物作为活性成分，单独或结合一种或几种药学上可接受的、惰性的、无毒的赋形剂或载体。

77. 权利要求 1~69 中任何一项的化合物在制备用于治疗肿瘤的药物方面的用途。

- 10 78. 权利要求 77 所述的用途，其中的肿瘤是指消化道肿瘤，包括口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、肠癌。

79. 权利要求 77 所述的用途，其中的肿瘤是指肺癌。

80. 权利要求 77 所述的用途，其中的肿瘤是指前列腺癌。

81. 权利要求 77 所述的用途，其中的肿瘤是指乳腺癌。

- 15 82. 权利要求 77 所述的用途，其中的肿瘤是指卵巢癌。

83. 权利要求 77 所述的用途，其中的肿瘤是指宫颈癌。

84. 权利要求 1~69 中任何一项的化合物在制备用于与光及射线疗法联合治疗肿瘤的药物方面的用途。